Aus der Universitäts - Hautklinik zu Marburg / Lahn.
(Direktor: Professor Dr. A. Ruete.)

Nephelometrische Globulinuntersuchungen bei Hyperthyreosen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades in der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Günther König

approb. Zahnarzt aus Lemgo / Lippe

Marburg, im Juni 1938.

Druck von F. L. Wagener, Lemgo in Lippe.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

zur Silberhochzeit

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am 24. 6. 1938.

Gedruckt mit der Genehmigung der Fakultät.

Referent: Professor Dr. Ruete.

Bei tierexperimentellen Untersuchungen über den Einfluß der Schilddrüse auf den Wasserhaushalt fand J. Fliederbaum u. a., daß der Eiweiß- und Globulingehalt während der experimentellen Lahmlegung der Schilddrüse beim Hunde zunimmt, während er sich bei Zufuhr von Thyreogen oder Thyroxin verringert. Es ist daher der Zweck der vorliegenden Arbeit, beim hyperthyreotischen Menschen den Globulingehalt zu kontrollieren, der in gedanklicher Analogie zu den Fliederbaumschen Ergebnissen eine Verminderung gegenüber dem Normalen aufzeigen müßte.

Unter der Unzahl von Untersuchungen, die das Verhalten des Eiweißquotienten bei den verschiedensten Erkrankungen zum Gegenstand hatten, finden wir seltsamerweise keine, die sich mit dem Verhalten des Albumin : Globulin-Verhältnisses bei Hyperthyreose direkt befaßt. Lediglich P. Morawitz und G. Denecke bringen an untergeordneter Stelle den Hinweis, daß bei Basedowscher Krankheit eine Hypinose beobachtet wird, also eine Verminderung des Fibringehaltes. Wir halten es aber für gewagt, zwischen dem Fibrin und dem zu den Globulinen gehörenden Fibrinogen ohne weiteres eine Beziehung aufzustellen. Deshalb sagt uns die Hypinose bei Basedowscher Krankheit so gut wie nichts über die zu vermutende Verminderung der Serumglobuline bei Hyperthyreose aus. Das Gleiche gilt für die Untersuchung von I. Garta über den Einfluß des C-Vitamins auf den kolloid-osmotischen Druck und den Eiweißgehalt des Blutserums. Garta fand am Meerschweinchen, daß der experimentelle Skorbut eine gesteigerte Schild-

drüsenfunktion nach sich zieht, die wiederum mit einem Absinken des kolloid-osmotischen Druckes und des Albumin : Globulin-Quotienten einhergeht. Der erniedrigte Eiweißquotient bei dieser künstlichen, durch Vitamin-C-Mangel gesteigerten Schilddrüsenfunktion spricht demnach im Gegensatz zu unseren Vermutungen für eine Erhöhung des Globulinanteils bei hyperthyreotischen Prozessen. Es wäre jedoch verfehlt, aus diesen Befunden, die aus sehr komplexen Vorgängen entwickelt wurden, irgendwelche Schlüsse zu ziehen.

Um der eingangs aufgeworfenen Frage näherzutreten, blieb uns daher nur die Möglichkeit, den Globulingehalt bei unkomplizierter Thyreotoxikose des Menschen zu verfolgen. Unkompliziert auch aus dem Grunde, weil bekanntlich zahlreiche Krankheitszustände und auch gewisse abnorme Körperverfassungen den Eiweißquotienten beeindrucken. Bei der Auswahl der Fälle, die uns vom Direktor der Medizinischen Poliklinik, Herrn Professor Dr. K l e w i t z, entgegenkommenderweise überlassen wurden, besonders aber auch bei der Auswahl der Personen für die Normalkontrolle, mußten daher von vornherein solche ausgeschlossen werden, bei denen eine mit Globulinänderung verlaufende Krankheit bestand oder sich auch nur vermuten ließ. Nicht verwertbare Fälle waren demnach mit Fieber und Gewebseinschmelzung einhergehende Erkrankungen, die meist eine relative Globulin v e r m e h r u n g zeigen, also in erster Linie aktive Tuberkulose, ferner auch maligne Tumoren und allergische Erkrankungen, die auf Grund von noch unveröffentlichten Untersuchungen von G. A l b u s auch im latenten Stadium durch eine Globulinvermehrung kenntlich sind. — Ferner mußten für uns auch solche Krankheiten und Zustände ausfallen, die mit einer S e n k u n g des Globulinanteils verlaufen. Als solche wären destruierende, mit Jkterus einhergehende Leberprozesse (E. A d l e r und L. S t r a u s s) und

erfolgte Vorbehandlung mit Vitamin-C (A. Böger und H. Schröder) zu nennen. Ueberhaupt kamen Affektionen, über die keine übereinstimmenden Ergebnisse bezüglich des Eiweißquotienten vorliegen, für unsere Untersuchung in Wegfall (Nierenkrankheiten, Anämien, kachektische Zustände usw.). Andererseits konnten wir die von W. Hartoch gefundene Globulinvermehrung im Alter nicht berücksichtigen, da wir — wie später ersichtlich — nachweisen konnten, daß diese Globulinvermehrung auf einen Trugschluß zurückzuführen ist, der in der von Hartoch angewandten Methodik zu suchen ist.

Wir zogen also zu unseren Untersuchungen nur solche Personen heran, die außer ihrer Hyperthyreose klinisch vollkommen gesund waren; ebenso dienten nur solche als Normalkontrollen, bei denen sich klinisch weder eine akute noch chronische Erkrankung nachweisen ließ. Da sich das Krankenmaterial aus den verschiedensten Altersstufen rekrutierte, wurden ferner nur Normalkontrollen von entsprechendem Alter verwandt. Um ein übriges zur Ausschaltung von Fehlern zu tun, wurde schließlich allen Versuchspersonen mittels 10 ccm Venüle morgens nüchtern das Blut aus der Armvene nach möglichst kurzer Stauung entnommen und einheitlich nach 1—2 Stunden verarbeitet, obwohl bekannt ist, daß Nahrungsaufnahme und körperliche Anstrengung wohl den Gesamteiweißgehalt des Serums, nicht aber den Anteil der Globuline beeinflussen.

Zur Bestimmung der Serumglobuline wählten wir die von K. Plötner ausgearbeitete Methodik, die auf der Tatsache begründet ist, daß steigende Globulinkonzentrationen nach Ausfällung mit Ammoniumsulfat mit dem Trübwert des Globulingels proportional verlaufen. Technisch verfuhren wir in Anlehnung an die Plötnersche Methode so, daß wir 1 ccm des mit physiologischer Kochsalzlösung 1:100 verdünnten Serums in ein Zangenmeister-Röhrchen mit amt-

lich geeichter Pipette pipettierten, weitere 4 ccm physiologischer Kochsalzlösung aus einer Mikrobürette einlaufen ließen und diese insgesamt 5 ccm der somit auf 1:500 verdünnten Serumlösung aus einer Bürette mit 5 ccm gesättigter Ammoniumsulfatlösung versetzten. Es wurde also bei einer Serumlösung 1:1000 mit Ammoniumsufathalbsättigung gearbeitet. Nach einer Reifungszeit von 10 Minuten brachten wir das Röhrchen in das Nephelometer von Zeiß und maßen in Verbindung mit dem Pulfrich-Photometer bei Grünfilter L_2 und Vergleichslicht 4 den relativen Globulintrübwert. Dieser wurde durch Multiplikation mit dem absoluten Trübwert eines Trübglaskörpers und durch Division durch den relativen Trübwert des Trübglaskörpers in den absoluten Globulintrübwert umgerechnet. Nachdem wir den absoluten Globulintrübwert auf 10% Serumeiweiß bezogen hatten (Eiweißbestimmung mit dem Eintauchrefraktometer von Zeiß unter Benutzung der Tabelle von Reiß-Adler), wurde aus diesem Wert durch Multiplikation mit 10 und Division durch den spezifischen Globulintrübwert, den Plötner aus 15 Bestimmungen mit 0,00324 angibt, der prozentuale Globulinanteil von Serumeiweiß erhalten. — Zwecks schnellerer Handhabung, die sich ja bei Reihenuntersuchungen als notwendig erweist, stellten wir die Ausgangsverdünnung des Serums 1:100 so her, daß wir mit einer Blutzuckerpipette 0,1 ccm Serum in 9,9 ccm physiologischer Kochsalzlösung einbliesen, nachdem wir uns noch überzeugt hatten, daß der endliche Fehler 0,2% Globulin nicht übersteigt. Es muß jedoch noch hinzugefügt werden, daß wir zur Erhöhung der Genauigkeit von jedem Serum drei Proben ansetzten, von deren Mittel (relativer Globulintrübwert) wir in unserer Berechnung ausgingen.

Nach dieser Methode wurden 32 Patienten beiderlei Geschlechts untersucht (24 weibl. und 8 männl.), bei denen ungeachtet der Grundumsatzhöhe (Bestimmung nach Knipping)

die klinische Diagnose: Hyperthyreose gestellt wurde. Wir trafen also nicht etwa die Auswahl von einer bestimmten Grundumsatzhöhe an, sondern nahmen die Patienten wahllos, wie sie uns in dem Zeitraum vom 11. November 1937 bis 11. März 1938 zur Verfügung standen. So kam es, daß die Grundumsatzsteigerung von 5% bis 97% schwankte. Der maximale Altersunterschied betrug 41 Jahre. — Diesen Altersstufen entsprechend wählten wir 32 klinisch Gesunde (18 weibl. und 14 männl.) zur Normalkontrolle.

Das **Ergebnis** stellen wir der Uebersicht halber in einer Tabelle zusammen:

Tabelle:

	Thyreotoxikosekranke	Gesunde
Globulin Mittelwert	28,3%	32,7%
Grenzwerte	20,3% — 33,0%	26,1% — 40,8%
Eiweißquotient, Mittelwert (Globulin:Albumin)	1:2,53	1:2,06

Diese Tabelle zeigt, daß bei Thyreotoxikosekranken der Anteil der Serumglobuline gegenüber den Gesunden deutlich herabgesetzt ist; und zwar geht diese Verminderung sowohl aus den beiderseitigen Mittelwerten als auch aus den dazugehörenden Grenzwerten hervor. Ein proportionaler Verlauf des Globulinanteils zur Grundumsatzhöhe ließ sich jedoch nicht beobachten; wir verzichten daher auf eine tabellarische Zusammenfassung der einzelnen Fälle und möchten nur als Beispiel hierfür erwähnen, daß wir in zwei Fällen, bei denen der Grundumsatz über 90% gesteigert war, die unterschiedlichen Globulinwerte von 20,3% und 26,1% fanden. Einem etwaigen Einwand, daß bei den Kontrollen nicht das gleiche Verhältnis männlich : weiblich wie bei den untersuchten Patienten gewahrt wurde, können wir mit der Be-

obachtung begegnen, daß sich der Eiweißquotient der beiden Geschlechter nicht unterscheidet, ganz im Gegensatz zu der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, die bei der Frau im Vergleich zum Mann beschleunigt ist. Damit schließen wir uns der Auffassung von W. Beiglböck und G. Obersohn an, die nach Untersuchungen von über 200 Patienten zu dem Schluß kamen, daß die Erythrocytensenkungsgeschwindigkeit zwar in inniger Beziehung zu den Plasmaeiweißkörpern steht, aber nicht allein von diesen abhängig ist.

Nach diesem Ergebnis, das also die Uebertragbarkeit der Fliederbaumschen Befunde auf den „spontan" thyreotoxikosekranken Menschen beweist, möchten wir zum Schluß auf die eingangs zurückgestellte Frage der Beziehung zwischen Alter und Serumglobulin noch kurz eingehen. Mit diesem Gedanken mußten wir uns nämlich zwangsläufig beschäftigen, da er für die Verwertbarkeit unserer Normalkontrollen, die ja ebenso wie die untersuchten Patienten verschiedenen Altersstufen entstammten, von größter Wichtigkeit war. Nach W. Hartoch, der an einen mit zunehmendem Alter steigenden Globulinanteil glaubt, wäre in unserem Falle ein Vergleich der Globulinwerte zwischen gesund und krank nur bei gleichaltrigen Personen erlaubt gewesen. Wir verwandten jedoch sowohl für den eigentlichen Versuch als auch für die Kontrolle Verschiedenaltrige. Zu diesem Vorgehen waren wir berechtigt, seitdem wir fanden, daß der prozentuale Globulinanteil des Serumeiweißes in der Jugend und im Alter der gleiche ist und nur in denselben physiologischen Grenzen schwankt. Als Beispiel sei der Globulinwert von 31,6% bei einem Einundsiebenzigjährigen und der Globulinwert von einem beliebigen Dreiundzwanzigjährigen = 36,3% angeführt. Der Widerspruch zwischen unseren Ergebnissen und denen von Hartoch findet seine einfache Lösung darin, daß Hartoch aus einem erhöhten Globulintrübwert, den er

namentlich im Alter beobachtete, auf ein Mehr an Globulinen schließt. Dieser Autor ließ jedoch die Tatsache unberücksichtigt, daß im Alter der Wassergehalt der Blutflüssigkeit geringer und somit der Eiweißgehalt des Serums höher ist. Wenn er daher ein eiweißreiches Serum eines alten Menschen untersuchte, so kam er dabei selbstredend zu einem hohen Globulintrübwert, was wir ebenfalls bestätigen konnten. Wir brachten jedoch den Globulintrübwert stets in Beziehung zu dem prozentualen Eiweißgehalt des betreffenden Serums und kamen damit — wie gesagt — zu Globulinwerten, die sich von Jugendlichen nicht unterscheiden. Es ist daher nicht angängig, wenn aus der Stärke einer Globulintrübung ohne Berücksichtigung der Eiweißkonzentration auf den absoluten Globulinanteil des Serums geschlossen wird. Die von Hartoch aufgestellte Tabelle, aus der man ausgehend vom Alter auf die Globulinmenge und umgekehrt schließen kann, ist daher abzulehnen; sie wäre nur dann bedingt anzuerkennen, wenn statt der Globulintrübwerte der prozentuale Eiweißgehalt eingetragen wäre. Es erscheint aber wenig zweckvoll, ein Diagramm anzufertigen, das auf der Beziehung zwischen Alter und prozentualem Serumeiweißgehalt aufgebaut ist, allein schon aus dem Grunde, weil die Eiweißmenge des Serums sehr stark von äußeren Faktoren (körperliche Anstrengung, Hitze, Durst usw.) abhängig ist.

Zusammenfassung.

An Hand von nephelometrischen Globulinuntersuchungen an 32 Thyreotoxikosekranken wird erwiesen, daß der Globulinanteil gegenüber den Normalen deutlich herabgesetzt ist. Eine Proportion zwischen Globulinanteil und Grundumsatzhöhe läßt sich nicht ableiten.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, Herrn Professor Dr. Ruete für die freundliche Ueberlassung der Arbeit und Herrn Dr. Albus für wertvolle Hinweise ergebenst zu danken.

Literatur.

Adler, E. und L. Strauss: Hdb. d. norm. u. path. Physiol. Bd. IV, 1. Teil, S. 258 ff. —

Böger, A. und H. Schröder: Klin. Wschr. I, 842 (1934). —

Beiglböck, W. und G. Obersohn: Wien. Arch. d. inn. Med. **29**, 107 (1936). —

Fliederbaum, J.: Polskie Arch. Med. wemn. 14, 891; Ref. n. Ber. d. ges. Physiol. Bd. 99, S. 456. —

Garta, I.: Ber. üb. ges. Physiol. **101**, 424 (1937). —

Hartoch, W.: Klin. Wschr. Bd. II, S. 1706 (1932). —

Morawitz, P. und G. Denecke: Hdb. d. Inn. Med. Bd. IV, 1. Teil, S. 28 ff. und S. 55 ff. —

Plötner, K.: Biochem. Z. **286**, 128 (1936).

Lebenslauf.

Am 21. Oktober 1914 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Adolf König und seiner Ehefrau Luise, geb. Volland, in Lemgo/Lippe geboren. Dort besuchte ich die Volksschule und das Reformrealgymnasium, das ich 1934 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Hiernach genügte ich meiner Arbeitsdienstpflicht vom 19. April bis 15. Oktober 1934 im Arbeitslager Bad Salzuflen. — Im W/S 1934/35 begann ich an der Universität Marburg mit dem Studium der Zahnheilkunde; nach drei vorklinischen Semestern bestand ich dort — am 2. März 1936 — die zahnärztliche Vorprüfung mit „gut".

Im darauffolgenden Sommersemester studierte ich in Rostock und im nächsten zweiten klinischen Semester in Freiburg. — Im Sommerhalbjahr 1937 setzte ich mein Studium wieder in Marburg fort und bestand hier im Mai 1938 das Zahnmedizinische Staatsexamen mit „Gut".

Meine akademischen Lehrer waren:

in Marburg: Dabelow, Dittler, Elbrecht, Fliege, Grüneisen, Gremels, Klapp, Kunzendorf, Meerwein, Ruete, Rix, Versé, von Reckow, Zeiger;

in Rostock: Ganter, Reinmöller, Schlampp.

in Freiburg: Faber, Jenke, Nißle, Schmidt, Schneider.

Günther König.